

SIADENOVÍRUSOK ÖSSZEHASONLÍTÓ MOLEKULÁRIS ÉS FILOGENETIKAI ELEMZÉSE

A doktori értekezés tézisei

Kovács Endre

Témavezető: Prof. Dr. Benkő Mária

**MTA Állatorvos-tudományi Kutatóintézete
Budapest**

Biológia Doktori Iskola
Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar
A doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Erdei Anna

Elméleti és Evolúciobiológia Doktori Program
A doktori program vezetője: Prof. Dr. Szathmáry Eörs

1. BEVEZETÉS

Az adenovírusok duplaszálú DNS vírusok, melyek jellegzetes genomszerveződése lehetővé tette a családba tartozó típusok egyértelmű osztályozását. A genom középső régiója minden egyes adenovírusban megőrzött, így filogenetikai rekonstrukciókhoz jól használható géneket tartalmaz. A genom bal és jobb vége mind irányultságukat, mind számukat tekintve meglehetősen változatos géneket tartalmaz, melyek általában csak az egyes nemzetségeken belül mutatnak homológiát. Ezeknek az ORF-eknek és géneknek az elemzése, rendszerint a filogenetikai fák által szolgáltatott adatokkal összhangban jó alapot biztosít bármely adenovírus nemzetség-szintű besorolásához. Kezdetben a rendszertani osztályozás alapja a gazdaeredet volt, és évtizedekig csak a *Mastadenovirus* és *Aviadenovirus* genus létezett az emlősökből, illetve madarakból izolált adenovírusok besorolására. A molekuláris taxonómiára alapozva az *Adenoviridae* családot jelenleg már öt, jól elkülönülő nemzetségre osztják. Ezek közül a fentiek mellett még egy harmadik nemzetségnek, az egyetlen ismert hal-adenovírust tartalmazó *Ichadenovirus*-nak egyértelmű a gazdaeredete. Két másik nemzetségben (*Atadenovirus*, *Siadenovirus*) különböző gerinces osztályok képviselőinek vírusai vegyesen fordulnak elő. Egy korai feltételezés szerint az öt nemzetség az öt főbb osztállyal (hal, kétélű, hüllő, madár és emlős) együtt fejlődött adenovírus leszármazási vonalnak felel meg. Az ősi gerincesek adenovírusainak célzott elemzése azonban csak részben támasztotta alá ezt a hipotézist. Az *Atadenovirus* nemzetség első képviselőit kerdőzökben ismerték fel, de madárból és ersényesből izolált vírus is került ide. A különféle kígyókban és gyíkokban eddig talált valamennyi adenovírus atadenovírusnak bizonyult, így jelenleg ezt a pikkelyes hüllőkkel (Squamata) együtt kialakult vonalnak tekintjük.

A *Siadenovirus* nemzetségbe a Ph.D. munka kezdetekor mindössze két vírust soroltak, de megjegyzendő, hogy mindkettőnek ismert volt a teljes genom szekvenciája. Ezek egyike a pulyka-adenovírus 3 (turkey adenovirus 3, TAdV-3), mely pulykában vérzéses bélgyulladást, fécában és háziyútkban lépélváltozással járó kórképet okoz. Az aviadenovírusok közül helyezték ebbe a taxonba. A másik a korábban be nem sorolt státuszban lévő béka-adenovírus 1 (frog adenovirus 1, FrAdV-1), mely az eddigi egyetlen, kétélűekből izolált adenovírus. A két vírus számára rendkívül sajátos genomszerveződésük és szoros genetikai rokonságuk miatt hozták létre az új nemzetséget. A taxon elnevezése az adenovírusok közül eddig csak ebben a két típusban megtalálható, szialidáz-szerű gén jelenlétére utal. A korai hipotézis szerint a siadenovírusokat a kétélűekkel együtt fejlődött leszármazási vonalnak vélték.

2. CÉLKITŰZÉSEK

A PCR a virológiai vizsgálómódszereket is forradalmasította, amennyiben lehetővé vált a vírusok izolálás nélküli, közvetlen kimutatása, sőt genomszekvenciájuk megállapítása is. Az *Adenoviridae* család feltehetően valamennyi tagjának detektálására alkalmas, konszenzus, kétkörös (nested) PCR alkalmazásával az elmúlt néhány évben számos új adenovírust találtak különféle állatok mintáiban. A PCR erősen degenerált primerjei az adenovírusok egyik legjobban megőrzött aminosav-motívumokkal rendelkező enzimének, nevezetesen a DNS-függő DNS-polimeráz génjére irányulnak. Jóllehet a génből kinyerhető szakasz hossza mindössze 300 nukleotid (nt), mégis alkalmas előzetes filogenetikai számítások elvégzésére és az újonnan kimutatott vírusok nemzetség-szintű besorolására.

Így derült fény egy újnak látszó siadenovírus létezésére is, amelyet elhullott ragadozó madarak belső szerveiben mutattak ki. Mivel ugyanaz a vírus fordult elő több gazdafajban, raptor adenovirus 1 (RADV-1) lett a hivatalos neve. A rövid polimeráz szekvencia alapján megállapították, hogy a hasonló kórtani hatás ellenére a TAdV-3-tól jelentősen eltérő, feltehetőleg új vírusfajt képviselő kórokozóról van szó. A vírus szövettenyésztésben történő izolálása nem sikerült, ezért elhatároztuk, hogy megkíséreljük a vírus további jellemzését közvetlenül a kórbonctani anyagon végzett PCR és DNS szekvenálás alkalmazásával. Terveztük továbbá a laboratóriumban folyó, PCR-es felmérő vizsgálatok során talált további új siadenovírusok vizsgálatát is a lehetőségek függvényében. Jelentősebb genomszakasz nukleotidsorrendjét egy széncinegéből (*Parus major*) származó mintában talált, új siadenovírusból sikerült meghatároznunk. Ennek a vírusnak ideiglenesen a great tit adenovirus 1 (GTAdV-1) nevet adtuk. A tervezett munka sikeres végrehajtása esetén számíthatunk a *Siadenovirus* nemzetség tagjaira jellegzetesnek tartott genomszerveződés további megerősítésére. Várható volt továbbá, hogy az ismert siadenovírusok számának növekedése a filogenetikai számítások megbízhatóságát is fokozza majd. A munka végső remélt célja a siadenovírusok által képviselt leszármazási vonal gazdaeredetének tisztázása volt.

3. ANYAG ÉS MÓDSZER

3.1. A minták eredete. Két angliai madárgyűjteményben megbetegedéseket és szörványos elhullásokat tapasztaltak egzotikus vágómadárfajok között. Az elhullott madarak között

Harris-ölyv (*Parabuteo unicinctus*), bengál uhu (*Bubo bengalensis*) és Verreaux-uhu (*B. lacteus*) is volt. Munkám során e három madár belső szerveinek (máj, lép, bél) homogenizátumából kivont nukleinsav volt a vizsgálati minta. A másik vizsgált vírust a madárinfluenza-vírusra irányuló országos szűrés során előzőleg negatívnak talált, kivont nukleinsav-mintában mutattuk ki. Azonban mire kiderült, hogy a széncinege mintájában egy új adenovírus található, a madár teteme már nem állt rendelkezésünkre. Az influenzavírus szűrés után alig 40 µl nukleinsav maradt. Az érdekesnek látszó vírust tartalmazó minta megőrzése érdekében a nukleinsav oldatot a teljes genomok felsokszorozását elősegítő, nem specifikus amplifikációnak vetettük alá a REPLI-g[®] Mini Kit (Qiagen) használatával.

3.2. *Primerek és PCR.* A PCR-ekhez kezdetben az egész családra működő, degenerált, konszenzus, majd nem degenerált, nemzetség-, illetve típus-specifikus primereket alkalmaztunk. A PCR termékek várható méretétől függően a RedTaq[®] DNA Polymerase (Sigma-Aldrich), Phusion[™] High-Fidelity DNA Polymerase (Finnzymes) vagy FailSafe[™] PCR System (Epicentre) enzimet használtuk. Minden egyes reakciót optimalizálni kellett az alkalmazott enzim, primerek és a kinyerni kívánt DNS-szakasz mérete szerint.

3.3. *Molekuláris klónozás.* A 800 bázispárnál (bp) hosszabb DNS fragmentumokat, annak megfelelően, hogy melyik DNS polimeráz segítségével keletkeztek, a pBluescript[®] II KS (+/-) (Stratagene) vagy a pGEM[®]-T Easy (Promega) vektorba klónoztuk.

3.4. *A genomvégek felerősítése.* A genomvégeken található fordított ismétlődések (ITR) szekvenciájának pontos meghatározását az 5'/3' RACE Kit (Roche) használatával végeztük el.

3.5. *Szekvenálás.* A nukleotidsorrend meghatározásához a BigDye[®] Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit-et (Applied Biosystems) használtuk. A PCR termékeket először mindkét irányból, közvetlenül a PCR primerekkel szekvenáltuk, majd „primer sétá” (primer walking) stratégiát alkalmaztunk.

3.6. *Szekvencia-elemzés.* A nyers DNS szekvencia adatokat a BioEdit Sequence Alignment Editor v5.0.7 vagy a FinchTV v1.4 szoftverrel jelenítettük meg. Valamennyi fragmentumot a BlastX homológiakereső programmal azonosítottuk. A szekvencia file-okat a Staden programcsomag segítségével dolgoztuk fel és állítottuk össze a Pregap4 v1.5 és a Gap4 v4.10 alprogramokat használva. A genom annotálását az Artemis Release 10 programmal végeztük.

A splice donor és akceptor helyeket manuálisan kerestük a TAdV-3 és FrAdV-1 megfelelő régiói alapján. A teljes siadenovírus genomok közötti távolságok vizsgálatához és ábrázolásához a SimPlot szofvert alkalmaztuk. Az összeállított genomszekvenciát mind a hat leolvasási keretben lefordítottuk a JavaScript DNA Translator v1.1 program segítségével, és a géneket manuálisan ellenőriztük.

3.7. Filogenetikai elemzés. Az aminosav-illesztéseket (alignments) a MultAlin v5.4.1, vagy a ClustalX v2.0 programmal készítettük. A „maximum likelihood” (a legnagyobb valószínűség elvén alapuló) elemzést a Mobyli honlapon keresztül hajtottuk végre a PhyML programot használva. A Bayes-féle filogenetikai elemzést a MrBayes v3.1.2 programmal végeztük.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Elsőként határoztuk meg egy nem izolált adenovírus teljes genomszekvenciáját. A RADV-1 az első nem izolált adenovírus, és egyúttal a harmadik siadenovírus, amelynek teljes genomszekvenciája ismertté vált. A genom 26 284 bp hosszú, G+C tartalma 38,5%, az ITR hossza 29 bp. A genomban talált 25 ORF közül 18 minden adenovírusban megőrzött, míg 6 a *Siadenovirus* nemzetség tagjaira jellemző. Egy további ORF-ről (ORF9) feltételezhető, hogy működő gén.

A feltételezett E1 transzkripció egység három ORF-et tartalmaz. Az első a genom bal végéhez közel található szialidáz-szerű gén. A kódolt fehérjében három másolatban is megtalálható a bakteriális szialidázok aszparaginsav-motívuma (S/T-X-D-[X]-G-X-T-W/F). A RADV-1 genomjában e géntől jobbra, mind az eredetileg a TAdV-3-ban leírt ORF4, mind pedig a FrAdV-1-ben kimutatott, úgynevezett hidrofób fehérje génje jelen van.

A pVIII és a fiber génje között a siadenovírusok E3 génjének, valamint az U exonnak a homológját is azonosítottuk.

A genom jobb végéhez közel három ORF-et találtunk. Az ORF7 és 8 homológjai megtalálhatók a TAdV-3-ban és a FrAdV-1-ben is. Viszont a RADV-1-re specifikusnak látszó ORF9 által kódolt termék 146 aminosavból áll, de egyetlen eddig ismert fehérjével sem mutat homológiát. A RADV-1 teljes genomszekvenciája megtalálható a génbankban az EU715130 hivatkozási szám alatt.

4.2. Meghatároztuk egy másik, nem izolált siadenovírus, a GTAdV-1 genomszekvenciájának hozzávetőleg a felét. A GTAdV-1 középső, megőrzött genomrégiójából összesen 13 628 bp szekvenciát határoztunk meg, melynek G+C tartalma 37,5%. Ez a genomrészlet 8 teljes (DNS-polimeráz, pTP, 52K, pIIIa, III, pVII, pX, pVI) és két részleges (IVa2 és hexon) gént tartalmaz. A mintában lévő vírus DNS alacsony koncentrációja miatt, mintegy ötven kísérletről mindössze hat PCR volt sikeres. A GTAdV-1 részleges genomszekvenciája elérhető a génbankban az FJ849795 hivatkozási szám alatt.

4.3. A Siadenovirus nemzetség két újonnan jellemzett tagja a TAdV-3-mal közös ágat foglal el a törzsfán, elkülönülve a FrAdV-1-től. A siadenovírusok kládja jól elkülönülő, ősi leágazást képvisel az adenovírusok törzsfáján. A filogenetikai számítások eredményeként a RAdV-1 és a GTAdV-1 közös ágra került a TAdV-3-mal. A FrAdV-1 következetesen külön ágon helyeződik el egy másik, nemrégiben leírt, új siadenovírral, amely sulawesi teknősök (*Indotestudo forstenii*) között tömeges elhullást okozott.

4.4. A madarakban talált siadenovírusok növekvő száma, illetve a nemzetség minden tagjában a DNS magas A+T tartalma megkérdőjelezi a siadenovírusok eredetileg feltételezett kétléltű-eredetét.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. A Siadenovirus nemzetség jelenlegi állapota. Az eredetileg az Aviadenovirus nemzetségbe sorolt TAdV-3-at évekig rendhagyó madár-adenovírusnak tekintették. A teljes genom szekvenciája azonban a vártnál nagyobb eltérést mutatott a csoport prototípusának tartott tyúk-adenovírus 1-hez viszonyítva. Ez utóbbi genomja jelentősen hosszabbnak (~45 kb), míg a TAdV-3 DNS-e kb. ugyanannyival rövidebbnek (~26 kb) bizonyult, mint a kezdetben általánosnak vélt, mastadenovírusokra jellemző genom mérete (~36 kb). Pár évvel később a FrAdV-1 genomszekvenciája igazolta, hogy a TAdV-3 nem egy egyedi, nagyon különleges vírus, hanem feltehetően egy új csoport képviselője, amely filogenetikailag is távol áll az aviadenovírusoktól. Az időközben szintén teljesen megszekvenált, másik, kivételes madár-adenovírról, a kacsá-adenovírus 1-ről kiderült, hogy egy negyedikféle genomszerveződéssel rendelkezik, és filogenetikai elemzések alapján is egy negyedik kládba, az újonnan létesített *Atadenovirus* nemzetségbe tartozik.

A RAdV-1 teljes genomjának elemzése tovább erősítette a siadenovírusokra jellemző sajátosságokat. Mai ismereteink szerint ezek a vírusok rendelkeznek a legrövidebb, a replikációhoz még éppen elegendő, minimális adenovírus genommal.

A víruskimutatásra alkalmas módszerek, nevezetesen a PCR és a DNS szekvenálás teljesítőképességének fokozódásával az utóbbi néhány évben számos új adenovírus, közöttük több siadenovírus kimutatását írták le. Míg kétélűekben, célzott vizsgálatok ellenére sem sikerült újabb adenovírusokat találni, több madárfaj képviselőjében mutattak ki siadenovírusokat. A RAdV-1 és GTAdV-1 mellett két psittacin faj, nevezetesen szilvafejű (*Psittacula cyanocephala*) és hullámos papagáj (*Melopsittacus undulatus*) siadenovírusából közöltek rövid DNS-polimeráz illetve hexon génszekvenciát. Meglepő módon, az Egyesült Államokban egy illegális importálást követően, tömegesen elhullott sulawesi teknősbökből is egy új siadenovírus génszekvenciáját nyerték ki. A vírust a betegség etiológiai ágenseként írták le. Ez az első olyan hüllő-adenovírus, mely nem a pikkelyes hüllők rendjébe (Squamata) sorolt faj képviselőiben fordult elő. Mivel ezekből az újonnan kimutatott siadenovírusokból csak rövid génszekvencia ismert, az általunk közölt RAdV-1 és GTAdV-1 analízise jelentős előrelépést jelent a siadenovírusok jellegzetes genomszerveződésének megerősítésében.

5.2. Összehasonlító genomanalízis. A siadenovírusok mintegy 26 ezer bp-t tartalmazó genomja jelentősen rövidebb, mint a tipikus aviadenovírusoké. Az E2A, E2B, és L transzkripció egységek által kódolt géneket tekintve az egyes nemzetségek tagjai általában kevés eltérést mutatnak. A lényeges különbségek a terminális régiók méretében és génösszetételében mutatkoznak meg. Az ORF-ek száma a mastadenovírusok E1 és E4 transzkripció egységének helyén az aviadenovírusokban kimondottan magas (9, illetve 11 gén). Ezzel szemben a siadenovírusoknál ugyanezekben a régiókban mindössze két-három gén található. Az aviadenovírusokból (és az atadenovírusokból is) hiányzik a pVIII és a fiber génje között elhelyezkedő, konvencionális E3 régió. Ezen a helyen a siadenovírusokban egyetlen, ismeretlen funkciójú ORF található. A csak a mastadenovírusokra jellemző két szerkezeti (az V-ös és IX-es) fehérje génje az általam vizsgált két siadenovírusból is hiányzik.

Az ORF4 rövid, kb. 100 aminosavat kódoló, feltételezett gén, közvetlenül a szialidáztól jobbra. Ez az ORF hiányzik a FrAdV-1-ből. Azonban egy rövidebb ORF (egy hidrofób protein feltételezett génje) mindhárom siadenovírusban megtalálható, az ORF4-gyel átfedésben, de másik leolvasási keretben. Megjegyzendő, hogy a három siadenovírus feltételezett hidrofób fehérjeje közötti hasonlóság meglehetősen felületes. Ennek megfelelően a FrAdV-1 "E1" régiója két lehetséges ORF-ből áll, míg a TAdV-3 és a RAdV-1 ugyanitt

három ORF-et tartalmaz. Annak kiderítésére, hogy ezek az ORF-ek, valamint a RAdV-1-ben újonnan talált ORF9 valóban génként működnek-e, kísérletes vizsgálatokra lesz szükség. Megjegyzendő, hogy egyrétegű sejtenyészetben történő, *in vitro* szaporítása mindkét, izolált siadenovírusoknak körülményes. A FrAdV-1-et, melyet a *Rana pipiens*-ből izoláltak, kizárólag egy hüllő eredetű sejtvonalon (TH-1) sikerült elszaporítani. A TH-1 doboztekő (Terrapene carolina) szívizomszövetéből származik. A TAdV-3 replikációjához pedig Marek betegség vírusával transzformált, pulyka lymphoblastoid sejtvonal szükséges. Mindenesetre, egy előzetes vizsgálat során TAdV-3-mal fertőzött sejtekben a szialidáz génről átíródo mRNS-t mutattak ki a replikáció korai fázisában.

A szialidáz gén jelenléte lehetséges magyarázat egy horizontális génátvitel, amely a siadenovírusok utolsó közös ősenek szétválása előtt következhetett be. Tehát ez a gén a bakteriális szialidáz xenológiának tekinthető. Jóllehet az adenovírusok szialidázának nem ismert a funkciója, megjegyzendő, hogy némely humán adenovírus típus, mint pl. a HAdV-8, 19 és 37, a járványos kötőhártyagyulladás okozói, a coxsackie-adenovírus receptor helyett szialsav-maradékot használnak a sejtbe történő bejutáskor.

Az adenovírusok csoportosításához a genom nukleotid-összetételét, azaz a G+C és A+T bázisok arányát is régóta alkalmazzák. A három, tisztázottnak tekinthető gazda-eredetű (*Mast*-, *Avi*- és *Ichtadenovirus*) nemzetség tagjaiban általában kiegyensúlyozott (45–55%), vagy inkább kissé a G+C javára eltolódott arányt találunk. Ezzel szemben az atadenovírusok kezdetben jellemzett (kérődzőkből, madarakból illetve erszényesből izolált) tagjaiban igen magas (>60%) A+T arány volt megfigyelhető. A nemzetség neve is ennek korai felismerését tükrözi. A célzott vizsgálatok nyomán kígyókból és gyíkokból nyert adenovírus szekvenciák viszont meglepő módon szintén kiegyensúlyozott bázis aránnyal rendelkeztek, noha a törzsfarekonstrukciók egyértelműen jelezték, hogy az atadenovírusokkal közös kládba tartoznak. Egy kezdeti hipotézis szerint a genom az A+T tartalmának növekedése gazdaváltással függhet össze. Erre vonatkozóan más vírusszaládoknál kísérletes bizonyítékot is találtak már. Az eddig ismert valamennyi siadenovírus szekvenciájában az A+T tartalom 60% felett van.

5.3. Törzsfelődés. Jelenleg öt elkülönülő leszármazási vonal különböztethető meg az *Adenoviridae* családban, melyek mindegyike külön nemzetséget is képvisel: *Mastadenovirus*, *Aviadenovirus*, *Atadenovirus*, *Siadenovirus* és *Ichtadenovirus*. A filogenetikai rekonstrukciókban a *Siadenovirus* nemzetség következetesen a törzsfaja alapjához közel helyeződik. Ezt a csoportot feltételeesen a kétélűekkel együtt fejlődött leszármazási vonalnak tekintették, de az ennek igazolására irányuló vizsgálatok eredménye inkább cáfolja ezt az

elméletet. Célzott kísérletek ellenére sem találtunk békákban több siadenovírust. Másrésről a madarakban azonosított siadenovírusok száma jelentősen megnőtt (egyről legalább négyre), így azok már túlsúlyban vannak. Ez a tény a sulawesi teknősökben kimutatott siadenovírossal együtt arra enged következtetni, hogy nem a kétélűek, hanem valószínűleg inkább egy másik, a pikkelyes hüllőktől (Squamata) eltérő hüllőrend tagjai képezik a siadenovírusok eredeti gazdáit. A madarakat ugyan önálló osztálynak tekintjük, valójában a többi hüllővel monofiletikus csoportot alkotnak. A madarak adenovírusai jól elkülönülő kládot képeznek (*Aviadenovirus* genus), így nem lenne meglepő, ha a hüllők többi rendje is rendelkezne jellegzetes adenovírus csoporttal. Legújabbban különféle ékszer- és dobozteknősökből, az Egyesült Államokban és hazánkban szinte azonos időben nyertek ki olyan adenovírus szekvenciákat, amelyek elkülönülnek a többi öt nemzetségbe tartozó adenovírusokétól. A legalább háromféle új teknős-vírus egy hatodik kládot (feltehetően egy új nemzetséget) képvisel.

Eddigi ismereteink szerint tehát legalább négy adenovírus leszármazási vonal tagjai lehetnek jelen hüllőkben. Gyíkokban és kígyókban (Squamata) az atadenovírusok, madarakban az aviadenovírusok, különféle teknősökben pedig siadenovírusok illetve egy új csoport tagjai. Ugyanakkor, a madarakban is több, nevezetesen 3 adenovírus nemzetség képviselői fordulhatnak elő. Úgy tűnik, hogy bizonyos adenovírusok esetén nem ritka a gazdaváltás a viszonylag közeli evolúciós kapcsolatban lévő gazdafajok között. Megjegyzendő, hogy ásógyíkok (*Amphisbaenia*) és hidasgyíkok (*Rhynchocephalia*) esetleges adenovírusos fertőzöttségére még egyáltalán nincs szakirodalmi adat. Krokodilokban fénymikroszkópos vizsgálattal megfigyelt adenovírus részecskékről már beszámoltak, de szekvenciák nem állnak rendelkezésre. Így ezek az ősi hüllők sem zárhatók ki, mint a siadenovírusok vagy egy másik, eddig fel nem fedezett nemzetség lehetséges eredeti gazdaállatai.

6. PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

6.1. A doktori kutatás eredményeiből született közlemények

Kovács, E.R., Benkő, M. (2011). Complete sequence of raptor adenovirus 1 confirms the characteristic genome organization of siadenoviruses. *Infect. Genet. Evol.* 11, 1058–1065. (IF: 3.223)

Kovács, E.R., Jánoska, M., Dán, Á., Harrach, B., Benkő, M. (2010). Recognition and partial genome characterization by non-specific DNA amplification and PCR of a new siadenovirus species in a sample originating from *Parus major*, a great tit. *J. Virol. Methods* 163, 262–268. (IF: 2.077)

Kovács, E.R., Benkő, M. (2009). Confirmation of a novel siadenovirus species detected in raptors: Partial sequence and phylogenetic analysis. *Virus Res.* 140, 64–70. (IF: 2.429)

6.2. Prezentációk nemzetközi kongresszusokon

Kovács, E.R., Harrach, B., Benkő, M. Complete sequence and genetic features of raptor adenovirus 1: a novel, non-isolated species in the genus Siadenovirus. *ESVV 8th International Congress of Veterinary Virology*, Budapest, Hungary, 23–26 August, 2009.

Kovács, E.R., Harrach, B., Benkő, M. Genome analysis of raptor adenovirus 1: a novel, non-isolated type, first member of a proposed new species in the genus Siadenovirus. *9th International Adenovirus Meeting*, Dobogókő, Hungary, 26–30 April, 2009.

Kovács, E.R., Benkő, M. Two novel siadenoviruses: molecular and phylogenetic analysis. *Adenoviruses: Basic Biology to Gene Therapy*, Zadar, Croatia, 23–24 September, 2008.

Kovács, E.R., Benkő, M. Two novel siadenoviruses: molecular and phylogenetic analysis. *14th International Congress of Virology*, Istanbul, Turkey, 10–15 August, 2008.

Kovács, E.R., Zsivanovits, P., Benkő, M. Genome sampling of a novel siadenovirus suspected to cause fatalities among raptors. 8th *International Adenovirus Meeting*, Zürich, Switzerland, 30 August–02 September, 2006.

Kovács, E.R. Biodiversity of animal adenoviruses. *DNA Tumor Viruses 2006 Meeting*, Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, CA, USA, 11–16 July, 2006.